

종 설(Review)

크론병의 자연경과 및 최신 치료약제

연세대학교 의과대학 내과학교실

이진하 · 천재희

Natural Course of Crohn's Disease and Novel Treatment Drugs

Jin Ha Lee and Jae Hee Cheon

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Crohn's disease is a chronic recurrent inflammatory disease, mainly affecting the gastrointestinal tract. The pathogenesis of inflammatory bowel disease is believed to be caused by the complex interplay of many factors including host genetic susceptibility, the external environment such as infectious agents or the commensal enteric flora, and the immune system dysfunction. Advances in the understanding of the pathophysiology of inflammatory bowel disease have resulted in the development of multiple biological agents that all represent an alternative to the use of current therapies in patients with refractory Crohn's disease. Moreover, these biologic agents are expected to change the natural course of inflammatory bowel disease. Among them, anti-tumor necrosis factor (TNF)- α agent is the first developed drug, and it dramatically improved the IBD management. However, more than one-third of the patients do not respond to the drugs due to antibody formation and loss of response. To increase treatment efficacy, enormous efforts have been made to develop novel anti-cytokines which can be an alternative to anti-TNF- α agents. They are anti-CD4 + T cell cytokines including interleukin (IL)-12/23, IL-17A, and IFN- γ blockers, selective anti-adhesion molecules, anti-inflammatory cytokine IL-10, and immune stimulators. This paper reviews the natural history of Crohn's disease, natural course modifiers, and the efficacy and safety of biologic agents other than anti-TNF α agents. (Korean J Med 2013;85:578-585)

Keywords: Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Natural history; Biologic agent; Anti-TNF agent

서 론

크론병은 위장관 전체를 침범할 수 있는 만성 재발성 염증성 장질환이다. 크론병은 복통, 발열, 설사, 체중감소를 주 증상으로 하고 장협착, 누공, 농양 등 다양한 합병증을 동반한다. 이러한 합병증 치료를 위해서는 80% 이상의 환자에서 수술이 필요하고 수술 후 재발도 많아서 장기적으로 환자의

삶의 질을 떨어뜨린다[1]. 과거 크론병은 주로 서구 선진국에 흔한 질환이었으나 최근 우리나라를 비롯한 동양권에서도 발병률과 유병률이 지속적으로 증가하는 추세여서 국내에서도 이에 대한 관심이 높고 연구도 활발히 이루어지고 있다[2,3]. 아직 질환의 병인은 명확하지 않으나 유전적 요인과 환경 요인 등과 함께 정상 장내 세균에 대한 과도한 면역 반응으로 인해 지속적인 장 염증이 발생하는 것으로 알려져

Correspondence to Jae Hee Cheon, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: geniushee@yuhs.ac

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있다[4,5]. 따라서 염증 및 면역반응을 비특이적으로 억제하는 치료(항염증제, 스테로이드제)가 사용되고 있으나 이들 약제의 효능은 일부 제한적이며 일부는 치료에 불응하게 되어 새로운 치료법에 대한 모색이 필요하였다. 특히 류마티스 관절염의 경험과 마찬가지로 이러한 약제들이 증상 호전에 도움을 줄 수 있지만 질환의 자연 경과에는 효과가 적어 장기 합병증을 막지 못한다는 연구 결과들이 있었다. 따라서 질환의 자연 경과를 늦추거나 합병증 발생을 억제시킬 수 있는 약제에 대한 관심이 많아졌고 질환의 병태생리와 관계된 여러 염증 매개체나 사이토카인에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 크론병의 병인에 중요하게 관여하는 Tumor necrosis factor (TNF)- α 를 억제하기 위한 연구가 가장 많이 이루어졌으며 1998년에 TNF- α 의 단클론 항체인 Infliximab이 개발되고 FDA에서 공인되면서 생물학적 치료가 임상에 적용되기 시작하였다[6]. Infliximab은 임상적 호전뿐만 아니라 점막 손상을 치유하는 효과와 관해 유도 및 관해 유지에도 효과적이라는 연구 결과가 보고되었고 이후에도 adalimumab과 certolizumab pegol 등의 항 TNF- α 제제들이 개발되어 크론병과 궤양성 대장염에서 승인을 받고 이용되고 있다[7]. 그러나 이러한 항 TNF- α 제제도 1/3의 환자에서는 반응이 없고 처음에 반응이 있었던 환자들도 항체 형성으로 치료반응 감소를 경험하면서 수술의 확률이 여전히 높아 새로운 항 TNF- α 제제와 다른 염증반응 기전을 통한 다양한 제제들이 개발되고 있다[8,9]. 이 논문에서는 크론병의 자연경과에 대해 알아보고 현재 사용 중인 자연경과 치료약제와 TNF- α 제제 이후 개발된 생물학적 제제의 작용기전과 효과에 대해 알아보고자 한다.

본 론

크론병의 자연경과와 자연경과 치료약제

크론병은 시간이 지날수록 염증형의 비율이 감소하고 협착형과 천공형의 비율이 늘어나는데, 진단 시에는 20% 미만인 천공형이 5년 경과 시 40% 정도를 차지하고 20년 후에는 70%를 차지한다. 침범 부위의 변화는 15.9% 정도의 환자에서 관찰되는데, 몬트리올 분류에 따르면 진단 시에는 대장만 침범한 L1형이 50% 이상이지만 시간이 지날수록 소장과 대장을 함께 침범하는 L3형이 30% 이상으로 많아지고 위장관을 침범하는 L4형도 증가한다. 침범부위와 특성 간에는 소

장의 크론병이 협착형을 보이는 경우가 많고 대장 침범형이 천공형이 많다고 알려져 있다[10,11]. 또한 80% 이상의 환자들이 결국 수술을 받게 되고 수술 후에도 재발하는 경우가 많다[12]. 협착형보다는 천공형 환자들이 더 빨리 재발하는 경향을 보인다[13]. 이러한 크론병의 만성적이고 진행적이며 파괴적인 자연경과를 볼 때, 크론병의 치료 방향은 더 이상 증상의 완화가 아닌 질병의 자연경과를 억제하거나 지연시키는 것이어야 한다.

현재까지 알려진 크론병의 자연경과를 바꿀 수 있는 약제로는 아자티오프린이나 6-MP 같은 면역조절제와 항 TNF 제제가 있다. 이들은 점막 치유를 유도하고 수술의 필요성과 수술 후 재발을 감소시킨다고 알려져 있다. 프레드니솔론 치료를 하였던 63명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 한 연구에서 아자티오프린 사용군이 위약군에 비해 관해 유지율이 높았다(42% vs. 7%, $p = 0.001$) [14]. 또한 55명의 소아 크론병 환자를 대상으로 6-MP 사용군과 위약군을 비교하였을 때 6-MP 사용군에서 재발률이 낮았고(9% vs. 47%, $p = 0.007$), 스테로이드 사용 기간과 사용 누적량도 줄일 수 있었다[15]. 이후 1990년대에 들어서면서 크론병의 병태생리에 핵심적인 역할을 하는 염증성 사이토카인을 억제하는 생물학적 제제들이 소개되기 시작했는데, 항 TNF 제제인 infliximab이 불응성 크론병에서 효과적인 치료로 입증되었다[16,17]. Infliximab은 스테로이드 사용량을 줄여주고 점막 치유뿐 아니라 수술률 및 수술 후 재발률도 감소시키는 것으로 나타나 크론병의 자연경과를 변화시킬 수 있는 것으로 생각되었다[18,19]. 다른 항 TNF 제제인 adalimumab도 활동성 크론병에서 효과가 입증되고 점막치유 효과 및 입원율과 수술률 감소 등을 보여주어 자연경과 변화 약제로의 가능성을 보여주었다[20].

새로 개발된 생물학적 제제

Infliximab과 adalimumab이 크론병의 치료에 이용되면서 치료의 목표가 질병의 자연 경과를 변화시키는 것으로 바뀌고 크론병 병태생리에 대한 눈부신 발전으로 새로운 생물학적 치료제가 지속적으로 개발되고 있다. 크론병의 생물학적 치료제는 크게 후천성 면역체계를 억제하는 것과 선천성 면역체계를 향상시키는 것, 장내 백혈구 침투를 억제하는 것으로 나눌 수 있다[21]. 후천성 면역체계를 억제하는 것으로는 염증성 사이토카인 억제제, 항염증성 사이토카인, T세포 활성

Table 1. Emerging biologic agents in the treatment of Crohn's disease

Mechanism	Target	Agent	Reference
Blockade of pro-inflammatory cytokines	TNF- α	TNF kinoid	Semerano et al. [25]
	IL-12/IL-23	Ustekinumab	Sandborn et al. [26]
		Briakinumab	Mannon et al. [27]
	IFN- γ	Fontolizumab	Reinisch et al. [28], Hommes et al. [29], Reinisch et al. [30]
	IL-6R	Tocilizumab	Jones et al. [31], Nishimoto et al. [32], Ito et al. [33]
Administration of anti-inflammatory cytokines	IL-10	Tenovil	Berg et al. [34], van Deventer et al. [35], Braat et al. [39]
	IL-11	Oprevil	Sands et al. [40], Sands et al. [41]
	IFN- β	IFN- β	Pena et al. [43]
Enhancing the innate immune system	G-CSF	Filgrastim	Dejaco et al. [48], Korzenik et al. [49]
	GM-CSF	Sargramostin	Dieckgraefe et al. [50], Korzenik et al. [51], Valentine et al. [52], Kelsen et al. [53]
Preventing leucocyte infiltration of endothelium	$\alpha 4$ -integrin	Natalizumab	Ford et al. [56]
	$\alpha 4\beta 7$ -integrin	Vedolizumab	Feagan et al. [58]
	MAdCAM-1	Alicaforsen	Shanahan et al. [59], Yacyshyn et al. [60]

TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; IFN, interferon; G-CSF, granulocyte stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-monocyte stimulating factor; MAdCAM-1, mucosal addressin cell adhesion molecule-1.

화 방해제제가 있고, 선천성 면역을 증강시키는 것은 면역촉진제가 있다(Table 1).

후천성 면역체계 억제

크론병은 IL-12, IL-18, IL-23과 TGF- β 생성과 Th-1, Th-17 세포의 활성화와 연관이 있다. 또한 Th-1, Th-17 세포는 염증성 사이토카인인 IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α 의 분비를 증가시킨다[5,22-24]. 따라서 이러한 T 세포의 활성화를 줄여 염증성 사이토카인의 작용을 억제하고 항염증성 사이토카인을 증가시키고, T 세포 자연자를 유도하는 새로운 생물학적 제제가 개발되고 있다. 항 TNF 제제는 염증성 장질환 치료에 가장 먼저 이용되기 시작하였으며 infliximab, adalimumab, certolizumab 등이 있다. 최근에는 TNF- α 에 대한 백신이 개발되었는데, 불활성화시킨 인간 TNF- α 와 운반 단백질의 복합체인 TNF kinoid (Debio-01512[®])이다[25]. TNF kinoid는 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 1/2상 임상시험 중인데, 76%의 환자가 임상반응을 나타내고 43%가 관해를 보였다.

TNF- α 외에 다른 염증성 사이토카인을 표적으로 하는 제제들도 개발되고 있는데, IL-12/IL-23, α chain (CD25) of IL-2R, IFN- γ , IL-6R의 작용을 억제하는 Apilimod, SCH900222, ustekinumab, briakinumab, fontolizumab, tocilizumab 등이 있다.

Ustekinumab과 briakinumab은 IL-12/IL-23 p40 subunit을 표적으로 하는 단클론항체로 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 6주 치료 후 대조군에 비해 높은 임상반응률을 보였으나 8주 후에는 별 차이가 없었다. 따라서 장기간 반응은 입증되지 않았으나 이전에 infliximab 치료에 실패한 군에서 ustekinumab에 더 좋은 반응을 보여 항 TNF 제제의 대체제로 기대하고 있다[26].

Briakinumab은 활동성 크론병 환자를 대상으로 한 1상 연구에서 8주 치료 후 위약군에 비해 반응 유도 효과가 있었으나 (75% vs. 25%, $p = 0.03$) 18주에는 차이가 없었다[27]. 또한 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 한 최근 연구에서는 관해 유도와 유지에 효과가 없다고 보고하였다(United European

Gastroenterology Week 2010;59:OP051D).

Fontolizumab은 현재 염증성 장질환 치료에서 시도되고 있는 생물학적 제제 중 유일하게 IFN- γ 를 표적으로 한다. 중등도 이상의 크론병 환자 45명을 대상으로 한 첫 임상시험에서 생물학적 효과를 보였고[28] 이후 133명을 대상으로 한 연구에서 1회 주입 후 28일째에는 위약군과 비교하여 유의한 차이가 없었으나 2회 주입 후 56일째에는 유의한 임상반응을 보였다(32% vs. 69%, $p = 0.02$) [29]. 또한 최근의 연구에서 29일째에는 유의한 임상반응을 얻지 못하였으나 그 이후에 크론병 활동지수와 CRP 수치가 유의하게 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다[30]. 따라서 fontolizumab의 작용은 다른 생물학적 제제에 비해 점진적으로 나타나는 것으로 유추해 볼 수 있다.

Tocilizumab은 IL-6R의 단클론 항체로 류마티스 관절염 환자에서 2차 치료로 승인받은 약제이다[31,32]. 염증성 장질환 환자에서의 시도는 제한적인데, 활동성 크론병 환자 36명을 대상으로 한 1상 위약 대조군 임상시험이 있었다. 2주에 한번씩 Tocilizumab 정맥주입 후 80%의 환자가 12주 후에 임상반응을 보였고 위약군에서는 31%만이 임상반응을 보였다. 그러나 관해에 도달한 환자는 20%뿐이었다[33]. 이 시험에서는 부작용이 위약군과 비슷하였으나 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 대규모 시험에서는 3등급 이상의 호중구 감소증, 지질대사 이상, 간기능 이상과 감염의 발생률이 증가하였다. 현재 우리나라를 포함한 다국가 임상시험이 진행 중이라 추후 결과를 기다려 보아야 한다.

항염증성 사이토카인

염증성 장질환에서 항염증성 사이토카인을 주입하여 염증성 사이토카인과 항염증성 사이토카인의 균형을 맞추어 염증을 치료하고자 하는 연구들이 시도되었다. 염증성 장질환에서 생물학적 치료제로 개발되고 있는 항염증성 사이토카인은 IL-10, 11과 IFN- β 등이다. 그러나 아직까지 이들을 이용한 임상시험 결과는 고무적이지 않다. IL-10이 결핍된 쥐에서 자연적으로 대장염이 발생하는 것을 발견한 이후 IL-10을 최초로 항염증성 사이토카인으로 사용하게 되었다[34]. 인간 재조합 IL-10 피하주사를 개발하여 스테로이드 불응성 크론병 환자 46명을 대상으로 한 임상시험에서 위약군에서는 23%만이 관해를 보인 반면, IL-10 주입군에서는 50%가 관해를 보였다[35]. 그러나 이후의 대규모 임상시험에서는

임상적인 호전은 있었으나 관해는 관찰되지 않았다. 두 임상시험에서 관찰된 부작용은 가역적인 빈혈과 혈소판감소증이 있었다[36,37]. 소장 또는 소장과 대장 절제술을 받은 크론병 환자를 대상으로 한 실험에서도 위약군과 비교하여 염증의 재발을 줄이지 못하였다[38]. IL-10 치료의 실패의 원인이 약물 전달 방법에서 기인한다고 생각하여 유전자 조작을 통해 IL-10을 생성하는 *Lactococcus lactis*를 경구 투여하는 방법을 개발하였다[39]. 이 방법은 안전하였으나 2상 임상시험에서 효과가 없었다. IL-11도 피하 주사가 개발되어 크론병 환자에서 33% 이상의 효과를 보였으나 프레드니솔론과 비교하였을 때는 반응률과 관해률이 낮았다[40,41]. 그리고 가장 현저한 부작용은 용량 의존적인 혈소판 증가였다[42]. 이후 IFN- β 의 주입도 시도되었는데, 크론병 환자를 대상으로 한 최근의 임상시험에서 위약군에 비해 효과적이지 못했다[43].

선천성 면역 촉진제

선천성 면역체계는 병인을 인지하고 이에 대해 비특이적인 방어를 담당하는데, 감염이나 염증부위로 면역세포를 집합시키고 보체를 활성화시켜 특정 백혈구를 통해 죽은 세포나 이물질을 제거한다[44]. 크론병 병인에 대한 가설 중 하나는 장벽에 침투하는 세균에 대한 급성 염증 반응 손상이다[45,46]. 이는 크론병과의 관련성이 알려진 NOD2 유전자의 변이로 확인할 수 있다[47]. 이러한 선천성 면역을 촉진하는 제제로는 지금까지 granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF)와 granulocyte-monocyte stimulating factors (GM-CSF)가 시도되어 왔다.

Filgrastim은 recombinant human G-CSF로 장 절제 후 회장염은 심하나 비활동성인 크론병 환자 5명을 대상으로 한 예비시험에서 두 명의 환자에서 잠막 치유를 보였다[48]. 또한 20명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 매일 300 ug을 경피하 주입한 결과 12주째 25%의 환자에서 임상적 관해가 보고되었고 55%에서 크론병 활동 지수가 70점 이상 감소하였다[49]. 가장 흔한 부작용은 경미한 뼈 통증이었다.

Sargramostim은 recombinant human GM-CSF로 중등도 이상의 크론병 환자 15명을 대상으로 한 첫 연구에서 효과를 보였다[50]. 이후 시행된 124명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 한 2상 위약 대조군 연구에서는 매일 6 ug/kg을 경피하 주입한 결과 치료 종료 후 57일째 위약군에 비해 유의하게 많은 환자에서 크론병 활동 지수가 100점 이상 감

소하였고, 관해(CDAI < 150)에 도달하였다[51]. 최근에 스테로이드 저항성 크론병 환자를 대상으로 2상 임상연구가 진행되었는데, 대조군에 비해 유의하게 높은 관해율을 보였다(18.6% vs. 4.9%, $p = 0.03$) [52]. 소아 크론병 환자를 대상으로 한 1상 연구에서도 88%의 환자가 관해 또는 임상반응을 보여 기대감을 높였다[53]. 그러나 286명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 한 3상 이중 맹검 위약 대조군 연구에서는 유의한 차이를 보이지 못했다(Digestive Disease Week 2007; 132:A737). 위의 다섯 연구에서 부작용은 대체적으로 경미하였으며 뼈 통증과 주입부위 반응이 가장 흔하게 보고되었다. Korzenik 등[51]이 발표한 연구에서만 심각한 부작용이 있었는데, 협심증이 있는 남자가 구역, 무기력을 동반한 편두통을 나타내었고 일시적인 오른쪽 마비가 온 여자가 있었다.

백혈구 세포 부착 억제제

최근 염증성 장질환에서 활발히 진행되고 있는 생물학적 치료제는 백혈구 부착에 관여하는 다양한 요소들에 대한 억제제이다. 백혈구 부착은 integrin과 chemokine 수용체, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1) 등의 염증성 장질환에서 과발현되어 있는 부착 분자들에 의해서 조절된다. 이 중에서 새로운 생물학적 제제의 주요 표적은 integrins $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha 2\beta 2$ 이다. 이들은 내피 세포와 백혈구와의 관계를 조절하기 위해 각각 VCAM-1, MAdCAM-1, ICAM-1과 상호작용을 한다. Integrin을 표적으로 하는 생물학적 제제에는 $\alpha 4$ 를 표적으로 하는 natalizumab, ELND-004, $\alpha 4\beta 7$ 를 표적으로 하는 vedolizumab (MLN-02), ertolizumab (RG-7413), $\beta 7$ 를 표적으로 하는 rHuMab $\beta 7$ 이 있다. 또한 ICAM-1 전달 RNA의 antisense oligonucleotide 인 alicaforsen, MAdCAM의 항체인 PF-547659, CCR-9을 표적으로 하는 CCX282-B와 CCX-025 등이 있다.

Natalizumab은 $\alpha 4$ -integrin에 대한 IgG4 인간화 재조합 단클론 항체로 TNF- α 를 표적으로 하지 않는 생물학적 제제 중 유일하게 크론병에서 승인된 약제이다. 크론병에서 시행된 최초의 연구는 30명의 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구로 39%의 환자가 2주째에 관해를 이루었고 위약군에서는 8%만이 관해를 이루었다[54]. FDA 승인 전 마지막 이중 맹검 위약 대조군 시험(ENCORE)에서 중등도 이상의 환자 509명 중 48%가 임상반응을 보였고 12주간 지속된 반면 위약군에

서는 32%만이 임상반응을 보였다. 관해유지율 또한 natalizumab 투약군이 위약군에 비해 높았다(26% vs. 16%) [55]. 최근의 메타분석에서도 natalizumab이 크론병에서 관해유도에 효과적이라고 보고하였다[56]. 그러나 이러한 고무적인 결과에도 불구하고 natalizumab은 불응성 크론병 환자에서의 2차 치료제로 남아있는데, 이것은 진행성 다발성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)의 위험 때문이다. PML은 2005년에 처음으로 다발성 경화증 환자에서 보고되었고[57] 이후 바로 크론병에서도 보고되었다.

Vedolizumab은 $\alpha 4\beta 7$ -integrin에 대한 IgG1 인간화 단클론 항체로, 장에만 특이적인 MAdCAM-1 매개 백혈구 부착만 억제한다. 185명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 한 위약 대조군 연구에서 vedolizumab 0.5 mg/kg 또는 2 mg/kg를 주입한 결과 8주째 크론병 활동성 지수 70점 이상의 감소는 위약군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았지만 2 mg/kg만 비교하였을 때는 관해율이 위약군에 비해 유의하게 높았다(36.9% vs. 20.7%) [58].

Alicaforsen은 인간에서 ICAM-1을 코딩하는 mRNA 구역에 작용하여 결과적으로 합성된 ICAM의 농도를 감소시키는 작용을 한다[59]. 15명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 한 최초의 예비시험에서 빠르고 지속적인 임상반응을 나타내었고 순응도도 좋았다[60]. 그러나 이후의 두 대규모 다기관 연구에서는 중등도의 크론병 환자에서 위약군에 비해 우월한 효과를 보이지 못하였다[61,62]. 그러나 흥미롭게도 이전의 두 연구에서보다 고용량으로 치료한 결과 41%의 임상적 관해율과 8주째 41%, 12주째 47%의 반응율을 보였으나 5명의 환자에서 유의한 주입반응을 보였고 주입 후 aPTT 감소로 탈락되었다[61].

결론

크론병은 질병의 악화와 호전을 반복하다가 대부분의 환자들이 합병증을 동반하고 수술을 요하는 만성적, 진행적인 자연 경과를 보인다. 따라서 크론병의 치료 목표가 과거의 증상 조절에서 질병의 경과 변화로 바뀌었다. 기존의 약제 중에 면역억제제가 질병의 자연경과를 변화시킬 수 있다고 알려져 있으며 최근 병태생리와 새로운 치료법에 대한 많은 연구가 진행되어 infliximab, adalimumab 이외 각종 생물학적 제제의 개발 및 유효한 임상연구 성적이 보고되고 있다. 특

히 일부 항 TNF 제제는 질환의 자연 경과를 호전시킨다는 직간접적인 증거들이 있어 향후 생물학적 제제가 크론병의 중추적인 치료제가 될 가능성이 크다. 그러나 항 TNF 제제는 장기간 복용에 따른 부작용과 약효 감소 등의 문제가 있어 다른 기전을 이용한 새로운 약제가 개발되고 이들에 대한 기대와 관심이 증가하고 있다. 이들 약제의 신중한 도입과 동시에 국내 임상연구가 이루어져 한국인에서 적합한 약제의 선택이 중요할 것으로 생각하며 환자의 입장에서 기존에 비해 훨씬 수월하게 투여할 수 있으면서 경제적이고 또한 치료 효과도 우수한 생물학적 제제의 등장이 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 크론병; 염증성 장질환; 자연 경과; 생물학적 제제; 항 TNF 제제

REFERENCES

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-297.
2. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID Study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
3. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-3182.
4. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-1640.
5. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010;45:571-583.
6. Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:328-329.
7. Magro F, Portela F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs* 2010;24(Suppl 1):3-14.
8. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:870-879.
9. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011;60:1178-1181.
10. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
11. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250.
12. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease: experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-238.
13. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-592.
14. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
15. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
17. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-450.e1.
19. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European Multi-center Trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-1034.
20. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM Study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-1499.
21. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2012;61:918-932.
22. Fuss IJ, Becker C, Yang Z, et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *2006;12:9-15.*
23. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007;25:821-852.
24. MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011;140:1768-1775.
25. Semerano L, Assier E, Delavallée L, Boissier MC. Kinoid of human tumor necrosis factor-alpha for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:545-550.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal

- antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. 2008;135:1130-1141.
27. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
28. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, et al. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multiple-dose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1138-1144.
29. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1131-1137.
30. Reinisch W, de Villiers W, Bene L, et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:233-242.
31. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
32. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010;20:222-232.
33. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:989-996.
34. Berg DJ, Davidson N, Kühn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996;98:1010-1020.
35. Van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease: Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:383-389.
36. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease: the Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1473-1482.
37. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease: Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1461-1472.
38. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:42-46.
39. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:754-759.
40. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:58-64.
41. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:399-406.
42. Herrlinger KR, Witthoef T, Raedler A, et al. Randomized, double blind controlled trial of subcutaneous recombinant human interleukin-11 versus prednisolone in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:793-797.
43. Pena Rossi C, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafran I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:22.
44. Kim KO, Jang BI. Emerging drugs in the treatment of inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF- α . *Korean J Gastroenterol* 2011;58:235-244.
45. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006;367:668-678.
46. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med* 2009;206:1883-1897.
47. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
48. Dejaco C, Lichtenberger C, Miehsler W, et al. An open-label pilot study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestion* 2003;68:63-70.
49. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:391-400.
50. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002;360:1478-1480.
51. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ; Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;352:2193-2201.
52. Valentine JF, Fedorak RN, Feagan B, et al. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut* 2009;58:1354-1362.

53. Kelsen JR, Rosh J, Heyman M, et al. Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1203-1208.
54. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-274.
55. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-1683.
56. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-659.
57. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-381.
58. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1370-1377.
59. Shanahan WR Jr. ISIS 2302, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:1417-1429.
60. Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1133-1142.
61. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, et al. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:1339-1346.
62. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, et al. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002;51:30-36.